



SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)
SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)
SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)
METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)



CABANG SURABAYA



CABANG SURABAYA

SYMPOSIUM



Proceeding

THE QUADRUPLE JOINT SYMPOSIUM - 2019

1. SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)
2. SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)
3. SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)
4. METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)

THEME: CARDIOMETABOLIC HEALTH TOWARD-2020

CHALLENGES in PREVENTION and TREATMENT of DM, OBESITY, MetS, CMR, and the CMDs

Surabaya (Shangri-La Hotel)

9 – 10 February 2019

Proceeding

The Quadruple Joint Symposium 2019

- 1. SURABAYA DIABETES UPDATE (SDU)**
- 2. SURABAYA OBESITY UPDATE (SOBU)**
- 3. SURABAYA METABOLIC SYNDROME UPDATE (SUMETSU)**
- 4. METABOLIC CARDIOVASCULAR DISEASE SURABAYA UPDATE (MECARSU)**

THEME: CARDIOMETABOLIC HEALTH TOWARD-2020

CHALLENGES in PREVENTION and TREATMENT of DM OBESITY, MetS, CMR, and the CMDs

Editor :

- Dr. Soebagijo Adi dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, FACP
- Dr. Sony Wibisono dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
- Jongky Hendro Prajitno, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
- Hermina Novida, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
- Hermawan Susanto, dr, Sp.PD

Steering Committee :

- Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
- Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MKes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
- Prof. Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

©2019 Pusat Diabetes Dan Nutrisi Departemen - SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

151 + xiv hal

ISBN 978-623-90101-0-2

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan Pusat Diabetes Dan Nutrisi Departemen - SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

Diterbitkan pertama kali oleh :

Pusat Diabetes Dan Nutrisi Departemen - SMF Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo
Surabaya, Februari 2019

SUSUNAN PANITIA

PELINDUNG

Prof. Dr. Soetojo, dr, SpBU (K)
(Dekan FK. Universitas Airlangga)

Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K)
(Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo)

PENASEHAT

Prof. Purnomo Suryohudoyo dr, SpBK

PENGARAH

Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, MKes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Prof. Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

KETUA PANITIA

Dr. Sony Wibisono dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

SEKRETARIS

Jongky Hendro Prajitno, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

BENDAHARA

Sri Murtiwi, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM

SEKSI ACARA ILMIAH

Prof. Dr. Ari Sutjahjo dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Sri Murtiwi dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Dr. Soebagijo Adi dr, Sp.PD, FINASIM, FACP
Dr. Sony Wibisono dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Jongky Hendro Prajitno, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Hermina Novida, dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Hermawan Susanto, dr, Sp.PD
Rio Wironegoro, dr, Sp.PD
Deasy Ardiany, dr, Sp.PD

SEKSI ACARA / PROTOKOL

Deasy Ardiany, dr, Sp.PD
Andri Pramana Restu, dr
Caesar Ayudi, dr
Kurnia Alisa Putri, dr
Mira Delima Asikin, dr

SEKSI PERLENGKAPAN

Hermawan Susanto, dr, Sp.PD
Ganjar Adityo Permadi, dr
Zaki Nugraha Kumara Putra, dr
Dicky Pendi Alaudin Sangadji, dr
Ahmad Danial, dr
M. Rosyid Narendra, dr
Aditya Syafei, dr

SEKSI KEAMANAN & TRANSPORTASI

Arvi Dian Prasetya, dr
Efendi Nugroho, dr

SEKSI PUBLIKASI DAN DOKUMENTASI

Rheza Rahmadika, dr
Rusdi Zakki Aminy, dr

SEKSI AUDIO VISUAL

Rio Wironegoro, dr, Sp.PD
Tenta Hartian Hendyatama, dr
Nadya Mutiara Viryani, dr
Supriadi, dr
Yhan Batista, dr

SEKSI KONSUMSI

Fitri Primadiani, dr
Cupuwatie Cahyani, dr
Hermifa Dwi Aninnaimah, dr
Khanifah Fitria Dewi, dr
Nadya Meilinar Samson, dr

Glucose Lowering Drugs and CV Outcomes: What have We Learned and Where are We Going?

Agung Pranoto

Diabetes & Nutrition Centre
Division of Endocrine Metabolism, Department of Internal Medicine
Dr Soetomo Hospital, Medical Faculty of Airlangga University

Mekanisme patologis utama pada penyakit makrovaskular adalah proses aterosklerosis, yang menyebabkan penyempitan dinding arteri ke seluruh tubuh. Aterosklerosis dianggap berakibat dari peradangan kronis dan cedera pada dinding arteri di sistem vaskular perifer atau koroner. Sebagai respons terhadap cedera endotel dan pembengkakan, lipid teroksidasi dari partikel LDL terakumulasi di dinding arteri endotel. Angiotensin II dapat meningkatkan oksidasi partikel tersebut. Monosit kemudian menyusup ke dinding arteri dan berdiferensiasi menjadi makrofag, yang mengumpulkan lipid teroksidasi untuk membentuk sel busa. Setelah terbentuk, sel busa merangsang proliferasi makrofag dan daya tarik limfosit-T. Limfosit-T, pada gilirannya, menginduksi proliferasi otot polos di dinding arteri dan akumulasi kolagen. Hasil bersih dari proses ini adalah pembentukan lesi aterosklerosis yang kaya lipid dengan diatasnya tertutup *fibrous cap*. Pecahnya lesi ini menyebabkan infark vaskular akut (Boyle, 2007).

Selain pembentukan atheroma, ada bukti kuat peningkatan adhesi platelet dan hiperkoagulabilitas pada DMT2. Gangguan pembentukan oksida nitrat dan peningkatan pembentukan radikal bebas pada platelet, serta regulasi kalsium yang berubah, dapat meningkatkan agregasi trombosit. Peningkatan kadar inhibitor aktivator plasminogen tipe 1 juga dapat mengganggu fibrinolisis pada pasien diabetes. Kombinasi peningkatan koagulabilitas dan fibrinolisis terganggu cenderung meningkatkan risiko terjadinya oklusi vaskular dan kejadian kardiovaskular pada diabetes tipe 2.

Diabetes meningkatkan risiko seseorang terkena penyakit kardiovaskular (CVD). Meskipun mekanisme yang tepat di mana diabetes meningkatkan kemungkinan pembentukan plak aterosklerotik tidak sepenuhnya didefinisikan, hubungan antara keduanya sangat dalam. CVD adalah penyebab utama kematian pada orang dengan DMT1 atau DMT2 (UKPDS 33, 1998; Laing et al 2003; Paterson et al 2007). CVD menyumbang komponen terbesar dari pengeluaran perawatan kesehatan pada penderita diabetes (Paterson et al 2007; Hogan et al, 2003).

Di antara komplikasi diabetes makrovaskular, penyakit jantung koroner telah dikaitkan dengan diabetes dalam banyak penelitian yang dimulai dengan penelitian Framingham (Kannel & McGee, 1979). Penelitian yang lebih baru menunjukkan bahwa risiko infark miokard (MI) pada orang dengan diabetes setara dengan risiko pada pasien nondiabetes dengan riwayat MI sebelumnya (Haffner et al, 1998). Penemuan ini telah menghasilkan rekomendasi baru oleh ADA dan American Heart Association bahwa diabetes dianggap sebagai risiko yang setara dengan penyakit arteri koroner (Buse et al, 2007).

DMT2 biasanya terjadi pada kondisi sindrom metabolik, yang juga meliputi obesitas perut, hipertensi, hiperlipidemia, dan peningkatan koagulabilitas. Faktor-faktor lain ini juga bisa bertindak untuk mencetuskan CVD. Bahkan dalam pengaturan beberapa faktor risiko ini, DMT2 bertindak sebagai faktor risiko independen untuk pengembangan penyakit iskemik, stroke, dan kematian (Almdal et al, 2004). Di antara orang-orang dengan DMT2 wanita berisiko lebih tinggi terkena penyakit jantung koroner dibandingkan pria. Kehadiran penyakit mikrovaskular juga merupakan prediktor kejadian jantung koroner (Avogaro et al, 2007).

Diabetes juga merupakan prediktor independen yang kuat terhadap risiko stroke dan penyakit serebrovaskular, seperti pada penyakit arteri koroner (Lehto et al, 1996). Pasien DMT2 memiliki risiko stroke yang jauh lebih tinggi, dengan peningkatan risiko sampai 150-400%. Risiko demensia terkait stroke dan kekambuhan, serta mortalitas terkait stroke, meningkat pada pasien diabetes (Beckman et al, 2002).

Penderita DMT1 juga menanggung risiko jantung koroner yang tidak proporsional. Studi telah menunjukkan bahwa pasien ini memiliki mortalitas yang lebih tinggi dari penyakit jantung iskemik pada semua umur dibandingkan populasi umum. Pada individu > 40 tahun, wanita mengalami tingkat kematian yang lebih tinggi dari penyakit jantung iskemik dibandingkan pria (Laing et al, 2003). Penelitian observasional telah menunjukkan bahwa tingkat kematian serebrovaskular meningkat pada semua umur pada pasien DMT1 (Laing et al, 2003).

Peningkatan risiko CVD telah menyebabkan perawatan yang lebih agresif terhadap kondisi ini untuk mencapai pencegahan primer atau sekunder penyakit jantung koroner sebelum terjadi. Studi pada DMT1 telah menunjukkan bahwa pengendalian diabetes intensif dikaitkan dengan denyut jantung istirahat yang lebih rendah dan bahwa pasien dengan tingkat hiperglikemia yang lebih tinggi cenderung memiliki denyut jantung lebih tinggi, yang dikaitkan dengan risiko CVD yang lebih tinggi (Paterson et al, 2007). Lebih meyakinkan lagi, Pengendalian Diabetes dan Komplikasi Percobaan / Epidemiologi Intervensi Diabetes dan Komplikasi Studi menunjukkan bahwa selama 17 tahun analisis prospektif, pengobatan intensif DMT1, termasuk A1C yang lebih rendah, dikaitkan dengan pengurangan risiko 42% pada semua kejadian kardiovaskular dan pengurangan 57% dalam risiko MI, MI, atau kematian non-fatal dari CVD (Nathan et al, 2005).

Modifikasi unsur lain dari sindrom metabolik, bagaimanapun, telah terbukti sangat mengurangi risiko kejadian kardiovaskular secara signifikan dalam banyak penelitian. Penurunan tekanan darah pada pasien DMT2 dikaitkan dengan penurunan kejadian kardiovaskular dan mortalitas. Studi UKPDS termasuk di antara penelitian pertama dan paling menonjol yang menunjukkan pengurangan penyakit makrovaskular dengan pengobatan hipertensi pada DMT2 (UKPDS 39, 1998; UKPDS 1998).

Ada manfaat tambahan untuk menurunkan tekanan darah dengan ACE inhibitor atau ARB. Pemblokiran sistem renin-angiotensin menggunakan inhibitor ACE atau ARB mengurangi titik akhir kardiovaskular lebih banyak dari pada agen antihipertensi lainnya (HOPE and MICRO HOPE, 2000; Beckman et al, 2002; Lindholm et al 2002). Perlu dicatat bahwa penggunaan inhibitor ACE dan ARB juga dapat membantu

memperlambat perkembangan penyakit ginjal mikrovaskuler diabetes. Beberapa terapi obat, bagaimanapun, umumnya diperlukan untuk mengendalikan hipertensi pada pasien DMT2.

Sasaran terapi lainnya adalah konsentrasi lipid darah. Sejumlah penelitian menunjukkan penurunan risiko penyakit makrovaskular pada pasien diabetes yang diobati dengan agen penurun lipid, terutama statin. Obat ini efektif untuk pencegahan CVD primer dan sekunder, namun pasien dengan diabetes dan CVD yang sudah ada mungkin mendapat manfaat tertinggi dari pengobatan. Efek menguntungkan dari penurunan kadar lipid dan tekanan darah terbukti cukup baik dan kemungkinan juga berlanjut pada pasien DMT1. Selain terapi statin, turunan asam fibrat memiliki efek menguntungkan. Fibrat menaikkan kadar HDL dan menurunkan konsentrasi trigliserida dan telah terbukti dapat menurunkan risiko MI pada pasien diabetes dalam Studi *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (Colhoun et al, 2004; Collins et al 2003; Koskinen et al, 1992).

Risiko Obat Hipoglikemik terhadap kejadian Kardiovaskuler

Hingga saat ini, insulin dipercaya dapat mempercepat proses aterosklerosis secara *in vitro* melalui berbagai mekanisme. Mekanisme yang hingga saat ini dianut adalah stimulasi proliferasi otot polos, percepatan pembentukan plak lipid, dan mempercepat terjadinya ikatan antara kolesterol LDL dengan otot polos serta sel radang seperti monosit atau makrofag (Stout, 1990). Walaupun demikian, beberapa penelitian eksperimental dalam skala besar membuktikan bahwa insulin tidak meningkatkan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular pada pasien diabetes (UKPDS 33, 1998; DCCT/EDIC, 2005; Feinglos & Bethel, 1999).

Pada kelompok obat hipoglikemik oral, peningkatan risiko terjadinya komplikasi kardiovaskular pada golongan sulfonilurea. Hal tersebut menjadi perhatian berdasarkan hasil analisis interim dari UGDP yang dilakukan pada tahun 1969 menunjukkan peningkatan mortalitas kardiovaskular yang bermakna secara signifikan terkait dengan tolbutamide. Oleh karena hal itu, tolbutamide ditarik dari peredaran (Meinert *et al.*, 1970).

Berlawanan dengan UGDP, suatu penelitian eksperimental terandomisasi UKPDS melaporkan bahwa sulfonilurea tidak memiliki efek samping kardiovaskular (UKPDS 33, 1998). Pada penelitian tersebut, dipilih pasien yang menerima terapi dengan sulfonilurea secara intensif atau insulin atau terapi nutrisi saja. Tidak didapatkan peningkatan atau perburukan komplikasi makrovaskular pada semua perlakuan penelitian.

Evans *et al.*, dalam penelitiannya berupa studi kohort retrospektif pada tahun 2006 bertujuan untuk menentukan apakah risiko kejadian kardiovaskular meningkat pada pasien yang baru saja menerima sulfonilurea dan metformin. Pasien kemudian dikelompokkan ke dalam 1 dari 5 kohort sesuai perlakuan yang didapatkan yaitu: (1) sulfonilurea saja, (2) metformin saja, (3) sulfonilurea ditambahkan ke terapi metformin, (4) metformin ditambahkan ke terapi sulfonilurea, dan (5) kedua obat diberikan secara bersamaan. Pasien dengan terapi sulfonilurea tunggal memiliki

risiko kematian dan komplikasi kardiovaskular yang lebih tinggi dibandingkan terapi metformin yang bermakna secara statistik. Pasien pada terapi kombinasi memiliki risiko kematian dan komplikasi kardiovaskular yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan monoterapi metformin. Temuan tersebut sejalan dengan penelitian sebelumnya yang meneliti mengenai peningkatan risiko kardiovaskular pada populasi pasien diabetes. Oleh karena itu, diduga bahwa metformin memiliki efek kardioprotektif sedangkan sulfonilurea meningkatkan terjadinya risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.

Hasil penelitian UKPDS memberikan satu temuan bahwa pengendalian gula darah secara intensif dengan metformin dapat menurunkan terjadinya komplikasi kardiovaskular (UKPDS 33, 1998). Pada penelitian eksperimental tersebut, didapatkan 753 pasien dengan berat badan *overweight* dan baru terdiagnosis diabetes mellitus tipe 2 untuk mendapatkan terapi dengan metformin atau terapi konvensional dengan terapi nutrisi medis. Tim peneliti kemudian menemukan bahwa pasien dengan terapi metformin mengalami beberapa penurunan risiko terkait: (1) komplikasi terkait diabetes sebesar 32% ($p=0,002$), (2) kematian terkait diabetes sebesar 42% ($p=0,017$), dan (3) kematian karena berbagai sebab sebesar 36% ($p=0,011$). Sebagai tambahan, metformin juga terkait dengan penurunan risiko terjadinya komplikasi terkait diabetes ($p=0,0034$), kematian karena berbagai sebab ($p=0,02$), dan stroke ($p=0,032$) dibandingkan dengan penggunaan chlorpropamide (Diabenese, Pfizer), glibenclamide (glyburide), atau terapi insulin.

Suatu penelitian tinjauan sistematis berupa meta-analisis Lincoff diterbitkan pada tahun 2007 meneliti berbagai penelitian eksperimental yang mengevaluasi dampak pioglitazone pada kejadian penyakit jantung iskemik. Pada penelitian tersebut, sebanyak 19 penelitian uji klinis eksperimental dengan 16.000 pasien diteliti dan dilaporkan bahwa pioglitazone terkait dengan penurunan risiko kematian, infark miokard, atau stroke. Namun, penelitian tersebut juga melaporkan bahwa terjadi peningkatan kejadian gagal jantung, walaupun tidak ditemukan hubungan antara gagal jantung dengan peningkatan risiko kematian. Hasil tersebut memberikan bantahan terhadap hipotesis sebelumnya bahwa pioglitazone terkait dengan efek samping iskemik kardiovaskular seperti infark miokard.

Penelitian meta analisis pada tahun 2007 untuk obat rosiglitazone yang dilakukan oleh Nissen dan Wolski, mengindikasikan ada peningkatan bermakna risiko infark miokard dan risiko kematian yang disebabkan kardiovaskuler (Nissen & Wolski, 2007). Pengobatan anti diabetic sejak saat temuan itu, menimbulkan perdebatan segi keamanan kardiovaskuler nya, sehingga menimbulkan perubahan mendasar pada strategi uji klinik yang dilaksanakan pada tahun tahun terakhir ini.

Penelitian Diabetes terkait Hasil Kardiovaskuler

Penelitian United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), telah meneliti efek penurunan HbA1c dengan hasil kardio vaskuler. Hasil penelitian ini, dengan masa observasi 10 tahun, efek penurunan glukosa secara intensif jika dibandingkan dengan terapi konvensional, menunjukkan penurunan bermakna untuk komplikasi

mikro vaskuler (25% *relative risk reduction*, $p=0,0099$), tetapi untuk miokard infark hasilnya meragukan (16% *relative risk reduction*, $p=0.052$), dan tidak bermakna untuk angka kematian total, stroke dan yang terkait DM (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998a; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998b). Pada pengamatan lanjutan prospektif selanjutnya selama 10 tahun pasca uji klinik, tampak pada kelompok sub grup metformin terapi intensif terdapat penurunan bermakna *risk reductions* pada miokard infark (15%; $p=0,01$) dan angka mortalitas total (13%; $p=0,007$) (Holman et al, 2008).

Pada uji klinik skala besar selanjutnya adalah *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD), selama 3,7 tahun, yang mengevaluasi efektivitas terapi intensif dibandingkan dengan terapi standard, dengan hasil miokard infark non-fatal bisa turun bermakna, tetapi diluar dugaan ditemukan peningkatan angka kematian kardiovaskuler sebesar 22% pada kelompok terapi intensif, sehingga penelitian harus dihentikan lebih dini (Gerstein et al, 2008).

Uji klinik *The Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Dimicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE), selama 5 tahun, pada kelompok terapi glikemik intensif memberikan hasil utama kejadian makro dan mikro vaskuler menurun bermakna sebesar 10% (HR: 0.90, 95% CI: 0.82-0.98), tetapi jika dilakukan analisis terpisah pada hasil makro vaskuler tidak bermakna (HR: 0.94, 95% CI: 0.84-1.06) [Patel et al, 2008].

Pada uji klinik *The Veterans Affairs Diabetes trial* (VADT), adalah studi serupa dengan terapi standard dibandingkan dengan terapi intensif dengan masa pengamatan 5,6 tahun. Tidak ditemukan hasil bermakna untuk kejadian serangan kali pertama kardio vaskuler dengan kelompok intensif dengan angka kejadian 33,5% (HR: 0.88; 95% CI, 0.74-1.05; $p=0.14$), dan pada kelompok terpai standard 29,5% dengan angka *relative reduction* 11.9%. Angka kematian untuk penyebab apapun pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan bermakna (HR: 1.07; 95% CI, 0.81-1.42; $p=0.62$). Kesimpulan studi ini mirip dengan hasil studi ADVANCE dan ACCORD dimana tidak ditemukan perbedaan antara asosiasi terpi intensif dengan penurunan *risk reduction* pada kejadian kardio vaskuler [Duckworth et al 2009]. Ketiga studi diatas, memiliki jumlah sampel subyek yang besar, dan masa observasi sampai 5 tahun, tetapi hasilnya menunjukkan terapi kelompok intensif tidak menurunkan hasil utama risiko kardiovaskuler. Ketiga penelitian ini menunjukkan bahwa kontrol glikemik bukan merupakan faktor tunggal sebagai *surrogate marker* yang memberikan penurunan kardiovaskuler.

Meskipun demikian, studi meta analisis yang dilakukan oleh Turnbull et al yang menggabungkan ketiga studi diatas ditambahkan dengan data perngamatan selama 5 tahun pada UKPDS, menunjukkan hasil penurunan bermakna pada MACE dan pada kelompok intensif ada penurunan *risk reduction* kejadian miokard infark [Turnbull et al, 2009]. Ada penelitian lainnya yang tidak terfokus pada strategi penurunan glukosa darah saja dengan kejadian kardiovaskuler dan kematian, pada studi RECORD [Home et al 2009] rosiglitazone terkait dengan peningkatan risiko payah jantung atau rawat inap yang terkait dengan payah jantung (HR: 2,10; 95% CI: 1,35-3,27), tetapi studi *post marketing* tersebut, tidak menghasilkan peningkatan

kejadian lainnya selain payah jantung, dan studi meta analisis yang memasukkan data studi RECORD didalamnya tidak menunjukkan hasil seperti sebelumnya yaitu peningkatan payah jantung (*Joint meeting of the Endocrinologic and metabolic drugs advisory committee*. 2013). Studi PROactive, membandingkan pioglitazone dengan placebo pada terpai DM yang sudah rutin dijalankan, pada pengamatan prospektif pdada 5000 pasien selama rerata 34,5 bulan ditemukan hasil tidak bermakna penurunan *relative risk reduction* 10% pada hasil akhir utama kardiovaskuler, tetapi ditemukan ada peningkatan insidens payah jantung, dimana meskipun payah jantung bukan merupakan hasil utama dari penelitian ini tetapi pada kelompok pioglitazone angka kejadian inap terkait rawat payah jantung cukup tinggi (HR: 1,41; 95% CI, 1,1-1,8, $p=0,007$) [Dormandy et al 2005].

Regulasi Obat Hipoglikemik terkait keamanan Kardiovaskuler

The US FDA and European Medicines Agency's (EMA), didalam regulasinya untuk obat hipoglikemik selain efek hipoglikemiknya juga membutuhkan keamanan kardiovaskulernya, ini merupakan perubahan paradigma yang bergeser kearah bagaimana uji klinik harus dilakukan, seperti yang dilakukan uji klinik terbaru dengan hasil kardiovaskuler. Untuk memenuhi persyaratan tersebut diperlukan uji klinik dengan jumlah subyek penelitian yang besar, melibatkan banyak Negara, dengan demografi dan geografis yang berbeda, beberapa penelitian telah dimulai dan diharapkan tahun 2020 bisa dilaporkan (Holman et al, 2014). Diharapksn penelitian tersebut bisa membandingkan insidens kejadian kardiovaskuler yang penting yang jika dibandingkan dengan kelompok kontrol akan memberikan angka *estimated risk ratio* dibawah 1,8 dengan 95% confidence interval yang memenuhi syarat. Jika hasil uji klinik fase 2 dan 3 menunjukkan hasilnya diantara angka diantara 1,3 – 1,8 maka diperlukan uji klinik fase 4 *post marketing*, jika hasilnya kurang dari angka 1,3 maka uji klinik keamanan kardiovaskuler fase 4 mungkin tidak diperlukan.

Obat Hipoglikemik dengan keuntungan Kardiovaskuler

Publikasi pada tahun 2016, Efek Liraglutide dan Diabetes: Evaluasi hasil Hasil Kardiovaskular (LEADER) diteliti pada 9,340 pasien dengan DMT2 dan risiko CV tinggi untuk menerima liraglutide atau plasebo. Dengan *follow-up* rata-rata 3,8 tahun, liraglutide dikaitkan dengan penurunan mortalitas CV, MI fatal, atau stroke nonfatal yang signifikan (13,0% vs 14,9%, $P < 0,001$) serta penurunan mortalitas semua penyebabnya (8,2% vs 9,6%, $P = 0,02$). Penghambat GLP-1 dan DPP-4 sebagai peringatan kelas membawa peningkatan kejadian pankreatitis. Dalam studi ini, angka kejadian pankreatitis serupa di antara kelompok tapi ada kejadian kolecystitis akut yang sedikit lebih tinggi dengan liraglutide. Dengan uji coba ini, liraglutida bersama dengan empagliflozin dan metformin merupakan obat penurun glukosa yang menunjukkan efek pengurangan kejadian penyakit kardio vaskuler pada pasien dengan DMT2 , meskipun menghasilkan penurunan ringan HbA1c.

Penghambat *Sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT2) seperti dapagliflozin, canagliflozin, dan empagliflozin, merupakan terapi baru yang menjanjikan pada

terapi DMT2. Penghambat SGLT2 dapat secara efektif mengurangi hiperglikemia, sehingga memperbaiki kontrol glikemik, dan mereka juga menawarkan beberapa efek menguntungkan pada sistem kardiovaskular yang dapat memberi manfaat pada pasien dengan gagal jantung dan DMT2. Badan pangan dan obat Amerika mengharuskan obat-obatan diabetes melitus yang baru untuk mencantumkan profil keamanan kardiovaskular. Empagliflozin merupakan penghambat SGLT2 pertama yang, ketika ditambahkan pada terapi standar untuk pasien dengan DMT2 yang memiliki risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular, menunjukkan keluaran kardiovaskular yang lebih baik, termasuk di antaranya kematian dengan penyebab kardiovaskular. Bukti-bukti yang ada juga mendukung penggunaan dapagliflozin pada pasien DMT2 dengan faktor risiko kardiovaskular dan gagal jantung. Telaah ini fokus pada efek, keamanan, dan keuntungan dapagliflozin pada sistem kardiovaskular. Penelitian klinis telah menunjukkan bahwa dapagliflozin memperbaiki kontrol glikemik tanpa variasi. Obat ini aman dan ditoleransi dengan baik pada populasi umum termasuk di antaranya pasien usia lanjut dan mereka dengan faktor risiko tinggi kardiovaskular ataupun penyakit kardiovaskular yang sudah ada. Ada kemungkinan terdapat peran proteksi ginjal dengan mekanisme yang belum diketahui. Dapagliflozin juga menurunkan tekanan darah akibat dari efek natriuresisnya. Hal ini memperbaiki kadar lemak visceral dan menurunkan berat badan, sehingga meringankan sindroma metabolik. Dapagliflozin menurunkan stres oksidatif dan dapat menghambat aterosklerosis. Temuan terbaru mengindikasikan bahwa penghambat SGLT2 juga dapat mengurangi kadar peptida natriuretik atrium. Penelitian tambahan dibutuhkan untuk memvalidasi keuntungan ini dan mengevaluasi lebih lanjut keluaran kardiovaskular dari dapagliflozin. Penelitian lebih banyak lagi diperlukan untuk mendesain regimen anti hiperglikemik yang lebih baik dengan keuntungan klinis lainnya selain kontrol glikemik (Saleem, 2017). Penelitian DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) adalah penelitian multi nasional, *randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIIB trial*, adalah penelitian oleh *TIMI Study Group and Hadassah Medical Center*, disponsori oleh AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, dengan studi yang dirancang untuk test superioritas, untuk menjawab hipotesis apakah pasien DMT2 yang mendapatkan SGLT2 Inhibitor Dapagliflozine, bisa menurunkan insidens kematian kardiovaskuler, infark miokard, dan stroke iskhemik. Penelitian ini diharapkan bisa ada laporan hasilnya dalam waktu dekat (<http://www.timi.org/index.php?page=declare-timi-58>)

Efek dari empagliflozin, suatu penghambat ko-transporter sodium-glukosa 2 (SGLT2, *sodium-glucose cotransporter*), sebagai terapi tambahan untuk pengobatan standar, pada morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien diabetes tipe 2 dengan risiko kardiovaskular yang tinggi belum diketahui. Penelitian dilakukan dengan secara acak memberikan pasien empagliflozin 10 mg atau 25 mg atau plasebo satu kali per hari. Hasil keluaran gabungan primer adalah kematian dengan penyebab kardiovaskular, infark miokard yang tidak menyebabkan kematian, atau stroke yang tidak menyebabkan kematian, dan dianalisis pada gabungan kelompok empagliflozin dibandingkan dengan kelompok plasebo. Kunci dari keluaran gabungan sekunder adalah hasil keluaran primer ditambah perawatan rumah sakit untuk angina stabil. Hasil dari penelitian menunjukkan dari total 7020 pasien yang

diterapi (median waktu observasi 3.1 tahun), hasil keluaran primer tampak pada 490 dari 4687 pasien (10.5%) pada gabungan kelompok empagliflozin dan pada 282 dari 2333 pasien (12.2%) pada kelompok plasebo (*hazard ratio* pada kelompok empagliflozin, 0.86; interval kepercayaan 95.02%, 0.74 hingga 0.99; $P=0.04$ untuk superioritas). Tidak ditemukan adanya perbedaan antar kelompok pada tingkat kejadian infark miokard atau stroke, namun pada kelompok empagliflozin terdapat tingkat kematian dengan penyebab kardiovaskular yang lebih rendah secara signifikan (3.7%, vs. 5.9% pada kelompok plasebo; 38% *relative risk reduction*), perawatan rumah sakit untuk gagal jantung (masing-masing 2.7% and 4.1%; 35% *relative risk reduction*), dan kematian dengan berbagai sebab (masing-masing 5.7% and 8.3%; 32% *relative risk reduction*). Tidak tampak adanya perbedaan antar kelompok pada hasil keluaran sekunder ($P=0.08$ untuk superioritas). Di antara pasien yang menerima empagliflozin, terdapat tingkat infeksi kelamin yang meningkat namun tidak ditemukan adanya kejadian lain yang tidak diharapkan. Kesimpulan: pasien dengan diabetes tipe 2 dengan risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi yang menerima empagliflozin, dibandingkan dengan plasebo, memiliki tingkat keluaran kardiovaskular gabungan dan kematian dari berbagai sebab yang lebih rendah ketika obat yang diteliti ini ditambahkan pada perawatan standar (Zinman et al, 2015).

Implikasi Klinik Penelitian Obat Anti Hipoglikemik dengan Efek Kardioprotektif terhadap pengelolaan pasien dan Pedoman Terapi

Hasil penelitian EMPA-REG OUTCOME menunjukkan bahwa penambahan empagliflozin pada regimen terapi antidiabetes pada pasien diabetes tipe 2 dengan risiko tinggi yang telah memiliki penyakit kardiovaskular akan menurunkan mortalitas dengan penyebab kardiovaskular sebesar 38%. Dapat dipercaya bahwa efek yang dramatis pada mortalitas kardiovaskular ini akan memberikan pembenaran dimasukkannya empagliflozin pada regimen terapi dari pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan karakteristik yang serupa dengan mereka yang ada pada penelitian EMPA-REG OUTCOME, yaitu mereka dengan penyakit kardiovaskular. Jika pasien dengan diabetes tipe 2 risiko tinggi tersebut telah menerima penghambat SGLT2 lainnya, kedokteran berbasis bukti mengharuskan pengalihan ke empagliflozin. Pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 pada awal perjalanan penyakit dan tidak memiliki penyakit kardiovaskular, tidak ada data yang mendukung prioritas penggunaan penghambat SGLT2 satu dengan lainnya. Saat ini, belum ada data bahwa salah satu dari tiga penghambat SGLT2 yang telah beredar akan memiliki efek protektif pada populasi diabetes tipe 2 tanpa penyakit kardiovaskular. Sehingga, dokter dapat merasa nyaman untuk menggunakan manapun di antara ketiga penghambat SGLT2 ini pada pasien diabetes tanpa penyakit jantung tahap lanjut. Semua dari ketiga penghambat SGLT2 ini sama-sama menurunkan HbA1c, tekanan darah, dan berat badan dan memiliki profil keamanan yang baik (Abdul Gani et al, 2016).

Pendekatan farmakologis pada terapi glikemik berdasarkan hasil dari 2 penelitian klinis besar menambahkan rekomendasi untuk mempertimbangkan penggunaan empagliflozin atau liraglutide pada pasien dengan penyakit kardiovaskular untuk mengurangi risiko mortalitas (ADA, 2017; ADA, 2018; ADA, 2019).

Pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik, terapi antihiperglikemia harus dimulai dengan manajemen gaya hidup dan metformin, baru selanjutnya menggabungkan agen yang terbukti mengurangi kejadian kardiovaskular mayor dan mortalitas kardiovaskular (saat ini empagliflozin dan liraglutide), setelah mempertimbangkan faktor spesifik obat dan faktor pasien (ADA, 2018; ADA 2019).

Pada pasien dengan diabetes tipe 2 dan penyakit jantung aterosklerosis, setelah manajemen gaya hidup dan metformin, agen antihiperglikemia canagliflozin dapat dipertimbangkan untuk menurunkan kejadian kardiovaskular mayor, berdasarkan faktor spesifik obat dan faktor pasien (ADA, 2018; ADA 2019).

DAFTAR PUSTAKA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998
2. The DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977 -986, 1993
3. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 355 : 253-259, 2000
4. Boyle PJ: Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 120: S12-S17, 2007
5. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287 : 2570-2581, 2002
6. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, Gatling W, Bingley PJ, Patterson CC: Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 46 : 760-765, 2003
7. Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS: The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 30:2107 -2112, 2007
8. Hogan P, Dall T, Nikolov P: Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 26: 917-932, 2003
9. Kannel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 241:2035 -2038, 1979

10. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339 : 229-234, 1998
11. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30 : 162-172, 2007
12. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H: The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 164:1422 -1426, 2004
13. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F, Spila-Alegiani S, Turco S, Velussi M, Ferrannini E: Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 30 : 1241-1247, 2007
14. Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M: Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 27 : 63-68, 1996
15. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643 -2653, 2005
16. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317:713 -720, 1998
17. U.K. Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 317 : 703-713, 1998
18. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359:1004 -1010, 2002
19. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) *Lancet*. 1998;352(9131):837-853.
20. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP [University Group Diabetes Program] *Am Heart J*. 1999;138:S346-S352.
21. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [DCCT/EDIC] Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353:2643-2653.

22. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:685 -696, 2004
23. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361 : 2005-2016, 2003
24. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH: Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 15:820 -825, 1992
25. Nissen SE and Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:2457-71.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR and Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577-89
27. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG and Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P and Grobbee D et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2560-72.
29. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG and Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360:129-39.
30. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M and McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009; 373:2125-35.
31. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ and Murray GD et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1279-89.
32. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.

--- oOo ---

Lampiran 1 :

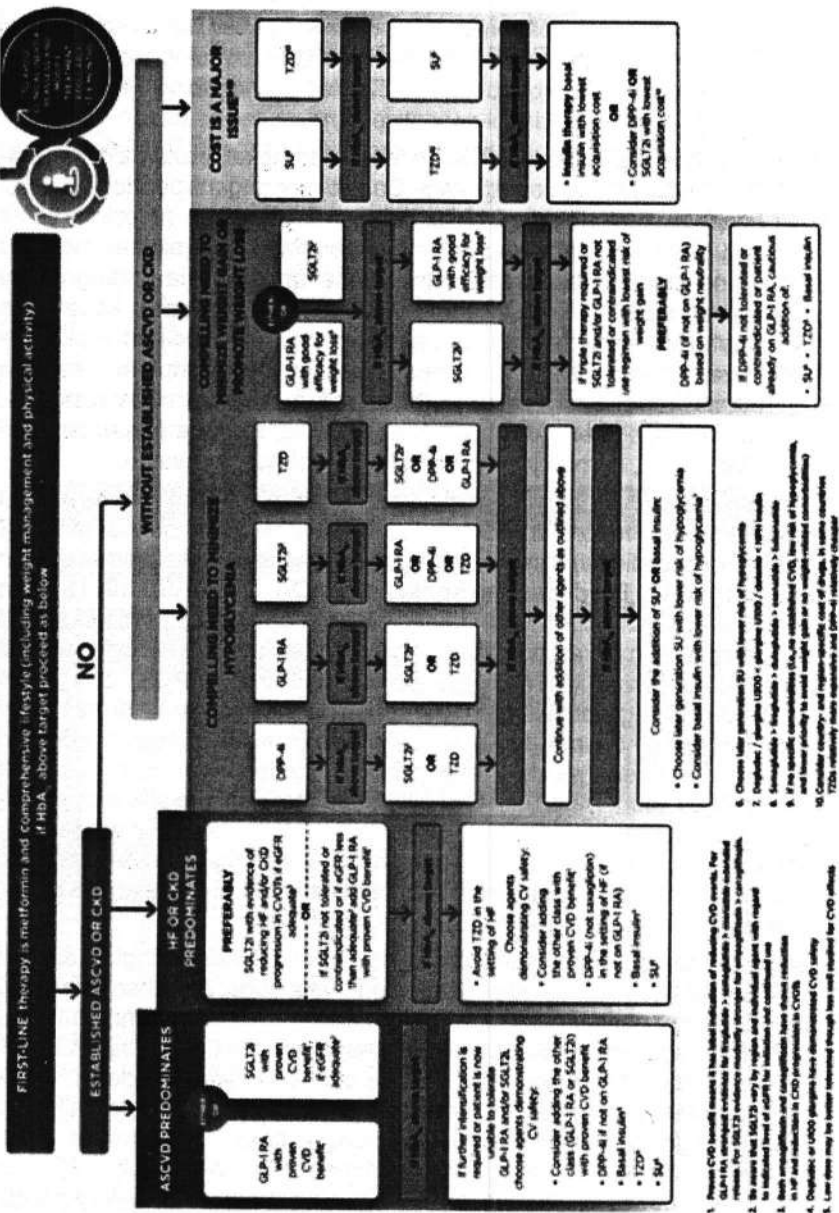


FIGURE 3. Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. For appropriate context, see Figure 1. CV, cardiovascular; CVOTs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; GLP-1 RA, GLP-1 receptor agonist; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HF, heart failure; SGLT2i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.